

10/508779 ~~10~~
PCT/JP03/04024

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE
PCT/JP03/04024 23 SEP 2004
28.03.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出願年月日
Date of Application:

2002年 3月28日

出願番号
Application Number:

特願2002-091830

[ST.10/C]:

[JP2002-091830]

出願人
Applicant(s):

明治製菓株式会社

REC'D 23 MAY 2003

WIPO PCT

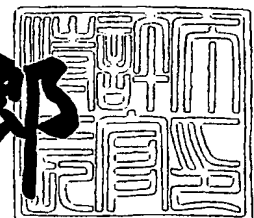
**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 5月 9日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

太田信一郎



出証番号 出証特2003-3033356

BEST AVAILABLE COPY

【書類名】 特許願

【整理番号】 PF648

【提出日】 平成14年 3月28日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 9/08

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県相模原市北里1丁目15番1号 北里大学医学
部内

【氏名】 真崎 義彦

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県相模原市北里1丁目15番1号 北里大学医学
部内

【氏名】 吉田 一成

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県相模原市北里1丁目15番1号 北里大学医学
部内

【氏名】 遠藤 忠雄

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県坂戸市千代田5丁目3番1号 明治製菓株式会社
ヘルス・バイオ研究所内

【氏名】 中村 博文

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市幸区堀川町580 ソリッドスクエア
明治製菓株式会社内

【氏名】 田代 靖人

【特許出願人】

【識別番号】 000006091

【氏名又は名称】 明治製菓株式会社

【代表者】 北里 一郎

【電話番号】 03-3273-3357

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 008305

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 臓器保存状態を改善する臓器保存剤および臓器保存方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 イヌリン型フルクタンを含有する臓器保存剤。

【請求項 2】 イヌリン型フルクタンが重合度 3 乃至 6 のイヌリン型フルクタン混合物である請求項 1 に記載の臓器保存剤。

【請求項 3】 イヌリン型フルクタンが 1-kestose である請求項 1 に記載の臓器保存剤。

【請求項 4】 イヌリン型フルクタンが nystose である請求項 1 に記載の臓器保存剤。

【請求項 5】 下記の成分を下記の範囲内で含有する臓器保存剤。

- | | |
|--|-------------|
| (a) イヌリン型フルクタン | 3.5~300 g/L |
| (b) Na^+ | 5mM~150mM |
| (c) K^+ | 5mM~150mM |
| (d) Mg^{++} | 0mM~20mM |
| (e) Ca^{++} | 0mM~5mM |
| (f) H_2PO_4^- 及び / 又は HPO_4^{--} | 0mM~150mM |
| (g) Cl^- 、 HCO_3^- 、 CO_3^{--} 、有機酸又は有機酸アニオンのいずれか一つ又は複数 | 10mM~150mM |
| (h) ヒドロキシエチル澱粉 | 0~100 g/L |

【請求項 6】 請求項 1 乃至 5 のいずれか一項に記載の臓器保存剤を用いる臓器の保存方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明はイヌリン型フルクタンを含む臓器保存剤及び臓器の保存方法に関する。

【0002】

【従来の技術】

臓器移植は、末期臓器不全のような重篤な臓器疾患で通常の治療が困難な場合の最終治療法として行われている。日本での移植医療は、1997年10月に「臓器の移植に関する法律（臓器移植法）」が施行され、従来の生体臓器移植（特に生体肝移植）に加えて脳死臓器移植が法的に可能になった。30年以上も前から臓器提供のシステムを確立してきた欧米では、日本よりずっと多くの臓器移植が行われている。心臓移植は40000例以上、腎臓移植は数十万例の移植が行われ、多くの患者が求める医療として社会に定着している。

【0003】

移植治療が安全な治療法として確立された背景には、移植臓器の確保、臓器保存法の改善、移植手技の向上、拒絶反応の制御等があげられる。臓器移植では単にドナー（臓器提供者）から臓器を摘出しレシピエント（臓器受容者）に移植するだけではなく、ドナーから摘出した臓器をいかに良好な状態で保存するかが大きな課題の一つである。生体内の臓器は長時間血流が途絶えると壊死する。肝臓の場合、常温で阻血すると30～90分で不可逆的な変化が起こるとされている。生体臓器移植であれば臓器摘出から移植までの時間を短縮するための調節が可能であるが、臓器の摘出と移植が異なった施設で行われる脳死臓器移植では、組織適合性等によるレシピエントの選択や臓器の搬送等に時間がかかり、臓器摘出から移植までの時間を短縮するには限界がある。移植における臓器摘出術や吻合手技は向上したが、摘出した臓器をその構造と機能を維持しながら可能な限り長時間保存する方法が臓器移植の成績を左右する大きなポイントの一つとなっている。

【0004】

摘出した臓器の保存は、一般的に低温浸漬法で行われる。すなわち、冷却した灌流液で摘出臓器を洗浄する初期灌流（フラッシング）を行い、次に冷却した保存液で臓器を低温浸漬保存する。臓器保存法の進歩は主として保存液の改良によるところが多い。臓器を冷却することにより酸素消費量を抑制することができるが、冷却保存により細胞膜のナトリウムポンプが破壊されるため、保存液には高カリウム／低ナトリウムとした細胞内液と同様の組成のものが有利とされてきた。当初はグルコースと細胞内液タイプの電解質を含むコリンズ（Collins）液や、コリンズ液からマグネシウムを除去したユーロコリンズ（Euro-Collins）液等

が用いられていた。しかし、これらの保存液は腎臓には有効であるが、腎臓以外の臓器に対しては、組織・細胞の保護効果が十分でないと考えられている。現在はウイスコンシン大学のグループにより開発され、特公平7-68082号公報（米国特許第4879283号公報、ドイツ国特許第3843958号公報）、特公平8-22801号公報に開示されたUW（University of Wisconsin）液により肝臓や脾臓の保存時間が延長され、UW液が主に使用されるようになった。UW液は不浸透剤としてラクトビオン酸塩とラフィノース、膠質浸透圧剤としてヒドロキシエチル澱粉、エネルギー代謝促進成分としてアデノシンやインスリンを加えた電解質溶液であり、デュポン・ファーマスーティカルズ（Du Pont Pharmaceuticals）社からヴィアスパン（ViaSpan）の商品名で市販されており、臨床的に広く使用されている。しかしUW液は安定性や調製法に難点があるばかりでなく、単一の商品形態の保存液であるため、心臓、肝臓、腎臓、肺、脾臓、小腸等多様な臓器に十分対応しているとは考えられていない。また、特開平6-40801号公報（欧州特許第580444号公報）には、トレハロース、ヒドロキシエチル澱粉及び諸種の電解質を含む臓器保存剤が開示されているが、イヌリン型フルクタンの利用可能性については開示されていない。このような状況下でさらに保存による臓器の障害を軽減し、臓器の保存状態を改善して保存時間を延長するために臓器保存液の改良が試みられている。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の課題は、臓器を保存するために用いる臓器保存剤であって、臓器の機能及び構造の維持作用が優れた臓器保存剤を提供することにある。

【0006】

【課題を解決するための手段】

臓器保存剤にはグルコース、ラフィノース、マンニトール等の糖質が含まれている。しかし、どのような糖質が臓器保存に適切であるかについての知見は非常に少ない。そこで本発明者らは、種々の糖質を用いて臓器保存への影響すなわち臓器機能の維持、組織学的形態や構造の変化等について鋭意検討した。その結果、イヌリン型フルクタンを含有する臓器保存剤を用いて臓器を保存することによ

り、臓器機能の低下や組織学的構造の損傷を著しく抑制し、臓器保存状態が著しく改善されることを見出し、本発明を完成させた。

【0007】

すなわち、本発明は以下の発明に関する。

- (1) イヌリン型フルクタンを含有する臓器保存剤。
- (2) イヌリン型フルクタンが重合度3乃至6のイヌリン型フルクタン混合物である(1)に記載の臓器保存剤。
- (3) イヌリン型フルクタンが1-kestoseである(1)に記載の臓器保存剤。
- (4) イヌリン型フルクタンがニストースである(1)に記載の臓器保存剤。
- (5) 下記の成分を下記の範囲内で含有する臓器保存剤。

(a) イヌリン型フルクタン	3.5~300 g/L
(b) Na^+	5mM~150mM
(c) K^+	5mM~150mM
(d) Mg^{++}	0mM~20mM
(e) Ca^{++}	0mM~5mM
(f) H_2PO_4^- 及び/又は HPO_4^{--}	0mM~150mM
(g) Cl^- 、 HCO_3^- 、 CO_3^{--} 、有機酸又は有機酸アニオンのいずれか一つ又は複数	10mM~150mM
(h) ヒドロキシエチル澱粉	0~100 g/L
- (6) (1)~(5)のいずれか一つに記載の臓器保存剤を用いる臓器の保存方法。

【0008】

【発明の実施の形態】

イヌリン型フルクタンはスクロースにフルクトースが β 2 \rightarrow 1結合で重合した重合度3以上のフルクタンであり、還元末端にはグルコースが結合している。重合度3のイヌリン型フルクタンが1-kestoseであり、重合度4のイヌリン型フルクタンがニストースである。本発明においては、重合度3~30、好ましくは重合度3~6のものが単独で、あるいは2種以上の混合物として使用される。

混合物、すなわちイヌリン型フルクタン混合物には重合度が異なるものが任意の含量で含まれているが、好ましくは重合度3～6のイヌリン型フルクタンを少なくとも10重量%以上、さらに好ましくは55重量%以上、最も好ましくは95重量%以上含有する。

【0009】

イヌリン型フルクタンはアヤメ科、キク科、ユリ科、ラン科等の植物の根、根茎やイネ科穀類に含まれており、例えばチコリーやキクイモから公知の方法で抽出及び／又は精製して調製することができる。また、スクロースにフルクトース転移活性を有する酵素を作用させることにより調製することができる。さらに、高分子量のイヌリン型フルクタンに対してイヌリナーゼやイヌリンフルクトトランスフェラーゼ、サッカラーゼ等の酵素を作用させることにより調製したもの、公知の方法で合成したものも使用できる。具体的なイヌリン型フルクタンを以下に例示するが、本発明はこれらに限定されるものではない。スクロースにアスペルギルス・ニガー (Aspergillus niger) 由来の酵素を作用させて得られるイヌリン型フルクタン（商品名：メイオリゴG；明治製菓社製）は、重合度3～6のイヌリン型フルクタンを55重量%以上含むイヌリン型フルクタン混合物である。さらに前記混合物をカラムクロマトグラフィーまたは膜分離等を用いて精製することにより、重合度3～6のイヌリン型フルクタンをさらに高含量で含むイヌリン型フルクタン混合物を得ることができる。例えば、上記メイオリゴGをカラムクロマトグラフィー等で精製することにより、重合度3～6のイヌリン型フルクタンを95重量%以上含有するイヌリン型フルクタン（商品名：メイオリゴP；明治製菓社製）を得ることができる。さらにカラムクロマトグラフィーや晶析等を用いることにより、単一成分を主成分とするイヌリン型フルクタン、例えば1-kestose（重合度3）、nystose（重合度4）、fructosyl nystose（重合度5）を得ることができる。

【0010】

イヌリン型フルクタンは、天然に存在しヒトによる食経験もあり安全性には問題がないが、本発明における使用にあたっては、公知の方法でパイロジェンを除去することが望ましい。

【0011】

本発明の臓器保存剤は、イヌリン型フルクタンを配合する以外は公知の臓器保存剤の製法に準じて製造することができる。

イヌリン型フルクタンは、単独の形態で用いることができる。さらに、本発明の臓器保存剤にはイヌリン型フルクタン以外の任意成分を含有することができる。

例えば、グルコース、スクロース、ラクトース、ラフィノース、トレハロース、スタキオース、ガラクトシルトレハロース、マンニトール、ソルビトール、マルチトール、エリスリトール、パラチノース、ラクチトール、キシリトール、ヒドロキシエチル澱粉、デキストラン等の糖質、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化マグネシウム、塩化カルシウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の電解質、有機酸、ビタミン、アミノ酸、ホルモン、抗凝固剤、降圧剤、凍結防止剤、活性酸素除去剤、抗生物質、賦形剤、分散剤、保存剤、防腐剤、乳化剤等を含有することができる。

【0012】

本発明の臓器保存剤におけるイヌリン型フルクタン及び任意成分の配合は任意であるが、臓器保存剤中のイヌリン型フルクタンの配合量は、最終的に臓器保存溶液として調製された際に好ましくは3.5～300 g/L、さらに好ましくは50～150 g/L、最も好ましくは50～100 g/Lとなるのがよい。

【0013】

本発明の臓器保存剤の組成として、以下のような組成が例示される。

(a) イヌリン型フルクタン	3.5～300 g/L
(b) Na^+	5mM～150mM
(c) K^+	5mM～150mM
(d) Mg^{++}	0mM～20mM
(e) Ca^{++}	0mM～5mM
(f) H_2PO_4^- 及び／又は HPO_4^{--}	0mM～150mM
(g) Cl^- 、 HCO_3^- 、 CO_3^{--} 、有機酸又は有機酸アニオンのいずれか一つ又は複数	10mM～150mM

(h) ヒドロキシエチル澱粉

0~100 g/L

【0014】

また、本発明の好ましい実施態様の組成として、下記が例示される。

イヌリン型フルクタン	50~150 g/L
Na^+	10mM~30mM
K^+	115mM~120mM
Mg^{++}	0mM~5mM
H_2PO_4^- 及び HPO_4^{--}	25mM~57.5mM
Cl^- 、 HCO_3^- 、 CO_3^{--} 、有機酸又は有機酸アニオンのいずれか一つ又は複数	25mM~104mM
ヒドロキシエチル澱粉	0~50 g/L

【0015】

さらに本発明の最も好ましい実施態様の組成として、下記が例示される。

イヌリン型フルクタン	50~100 g/L
Na^+	10mM
K^+	115mM
H_2PO_4^-	15mM
HPO_4^{--}	42.5mM
Cl^-	15mM
HCO_3^-	10mM

【0016】

上記組成中の有機酸としては、グルコン酸、乳酸、酢酸、プロピオン酸、 β -ヒドロキシ酪酸、クエン酸、フマル酸、コハク酸、シュウ酸、マレイン酸等があげられ、上記アルカリ金属イオン、アルカリ土類金属イオン及びアニオンの組成に応じてこれら有機酸のナトリウム塩又はカリウム塩の他、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化マグネシウム、塩化カルシウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の電解質を配合することにより本発明の臓器保存剤を製造できる。

【0017】

なお、上記で例示した組成において、イヌリン型フルクタン以外の電解質組成を有する臓器保存溶液としてユーロコリンズ (Euro-Collins) 液、UW (University of Wisconsin) 液、Celsior液等がある。これら既存の臓器保存溶液の一成分、例えばグルコースあるいはラフィノース等糖質の一部あるいは全部に代えてイヌリン型フルクタン (a) を配合することによっても本発明の臓器保存剤を調製することができる。

【0018】

また、本発明の臓器保存剤の剤形は、通常液剤として使用されるが、必要に応じて散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤等の固形剤として調製してもよい。固形剤として調製した場合は、使用に際して精製水、滅菌精製水、生理食塩水等の適当な溶媒に溶解、懸濁または乳化して用いることもできる。

【0019】

本発明の臓器保存剤は、臓器の保存及び／又は灌流に用いることができる。本発明でいう臓器は、例えば、心臓、肝臓、腎臓、肺、脾臓等の狭義の臓器に限定されず、腸管、血液、骨髓、眼球、角膜、骨、皮膚、血管、心臓弁等の組織をも包含する。好ましくは心臓、肝臓、腎臓、肺、脾臓、さらに好ましくは腎臓の臓器保存に用いることができる。

【0020】

本発明の臓器保存剤を用いた臓器の保存におけるイヌリン型フルクタンの濃度は、保存あるいは灌流する臓器毎に適した任意の濃度で 사용할 ことができる。

【0021】

【実施例】

以下に本発明の実施の形態について実施例を挙げて具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【0022】

実施例 1

臓器保存剤の調製

市販のユーロコリンズ液 (EC液、吉富製薬社製) 465ml に対して、25 g、50 g

、75g のニストース（明治製菓社製）を溶解し、臓器保存剤（それぞれEC+5%GF₃、EC+10%GF₃、EC+15%GF₃、とする）を調製した。なお、前記EC液は、ブドウ糖注射液を混合していない溶液であり、下記の電解質組成を有するものを用いた。

Na ⁺	10mM
K ⁺	115mM
H ₂ PO ₄ ⁻	15mM
HPO ₄ ²⁻	42.5mM
Cl ⁻	15mM
HCO ₃ ⁻	10mM

【0023】

単離灌流腎モデルを用いた腎機能評価

約400gのSD系ラットに50mg/kgのネンブタールTM（ダイナボット社製）を腹腔内投与することにより麻酔し、1mlのヘパリンを投与後4℃に冷却した臓器保存剤で腎臓を灌流した。次に腎臓を摘出し、摘出した腎臓を直ちに4℃に冷却した臓器保存剤中で4℃、48時間保存した。保存後にTN式摘出臓器灌流装置（夏目製作所製）を用いて、7.5%ウシアルブミンを含むクレブスーヘンゼライト（Krebs-Henseleit）液で90分間持続灌流した。灌流時間30、60、90分経過時に尿量、クレアチニン・クリアランス（Ccr）を測定した。8匹のラットの腎臓を用いた測定データの平均値と標準偏差を表1に示した。また、灌流60分時の尿量、Ccrを図1及び図2に示した。EC+5%GF₃、EC+10%GF₃で保存した場合に、尿量、Ccrとも以下に示す比較例より有意に高い値を示し、従来の保存液よりも本発明の臓器保存剤の方がより良好に腎機能を保存し、臓器保存状態を改善することがわかった。

病理組織像の所見

臓器保存剤（EC+10%GF₃）で48時間保存後の腎臓の病理組織像を図3に示した。病理組織学的な所見により臓器の保存状態を評価した結果、10%ニストースを含む臓器保存剤で低温保存した腎臓では、尿細管上皮細胞及び刷子縁は良好に保存され、糸球体にも変化が見られず、ほぼ正常に近い所見であり、保存状態

は良好であった。

【0024】

実施例 2

臓器保存剤の調製

市販のユーロコリンズ液（EC液、吉富製薬社製、実施例 1 と同組成）465ml に対して、25 g、50 g、75 g の 1-ケストース（明治製菓社製）を溶解し、臓器保存剤（それぞれ EC+5%GF₂、EC+10%GF₂、EC+15%GF₂、とする）を調製した。

【0025】

単離灌流腎モデルを用いた腎機能評価

実施例 1 と同様に単離灌流腎モデルを用いた腎機能の評価を行い、結果を表 1 に示した。EC+5%GF₂、EC+10%GF₂で保存した場合に、尿量、Ccrとも以下に示す比較例より有意に高い値を示し、従来の保存液よりも本発明の臓器保存剤の方がより良好に腎機能を保存し、臓器保存状態を改善することがわかった。

病理組織像の所見

実施例 1 と同様に病理組織学的な所見により臓器の保存状態を評価した。臓器保存剤（EC+5%GF₂）で48時間保存後の腎臓の病理組織を観察した結果、一部刷子縁に変性脱落が見られたが、尿細管上皮細胞は良好に保存されていた。また、糸球体にも変化が見られず、保存状態は良好であった。

【0026】

比較例 1

市販のユーロコリンズ液（EC液、吉富製薬社製、実施例 1 と同組成）465ml に日本薬局方ブドウ糖注射液（50w/v%）35mlを加え、全容量500mlの臓器保存剤（EC+3.5%Glcとする）を調製した。実施例 1 と同様に単離灌流腎モデルを用いた腎機能の評価を行い、結果を表 1 に示した。また、実施例 1 と同様に病理組織学的な所見により臓器の保存状態を評価した。病理組織学的な所見により臓器の保存状態を評価した結果、EC+3.5%Glcを含む臓器保存剤で低温保存した腎臓では、糸球体には変化が見られなかったが、近位尿細管上皮細胞の腫大、空胞変性が見られた。

【0027】

比較例 2

市販のユーロコリンズ液（EC液、吉富製薬社製、実施例 1 と同組成）465ml に対して、25 g、50 g、75 g、100 g のトレハロース（林原社製）を溶解し、臓器保存剤（それぞれ、EC+5%Tre、EC+10%Tre、EC+15%Tre、EC+20%Tre、とする）を調製した。実施例 1 と同様に単離灌流腎モデルを用いた腎機能の評価を行い、結果を表 1 に示した。

【0028】

比較例 3

市販のユーロコリンズ液（EC液、吉富製薬社製、実施例 1 と同組成）に浸透圧が320mOsm/kgとなるようにラフィノース（日本甜菜製糖社製）を溶解し、臓器保存剤（EC+Rafとする）を調製した。実施例 1 と同様に単離灌流腎モデルを用いた腎機能の評価を行い、結果を表 1 に示した。また、実施例 1 と同様に病理組織学的な所見により臓器の保存状態を評価した。病理組織学的な所見により臓器の保存状態を評価した結果、EC+Rafを含む臓器保存剤で低温保存した腎臓では、糸球体の血管曲と思われる部位の外側に核成分が多くみられ、炎症細胞の浸潤も考えられた。また、ごく一部に尿細管上皮細胞に脱落がみられた。

【0029】

比較例 4

市販のUW液（商品名：ヴィアスパン、デュポン・ファーマスーティカルズ社製）を臓器保存剤として用いて、実施例 1 と同様に単離灌流腎モデルを用いた腎機能の評価を行い、結果を表 1 に示した。また、実施例 1 と同様に病理組織学的な所見により臓器の保存状態を評価した。臓器保存剤（UW液）で48時間保存後の腎臓の病理組織像を図 4 に示した。病理組織学的な所見により臓器の保存状態を評価した結果、UW液で低温保存した腎臓では、糸球体はよく保たれているが、皮質外側に近位尿細管上皮細胞のわずかな脱落、空胞変性がみられた。

【0030】

【表 1】

試験群	臓器保存剤	灌流時間 (分)	尿量 (ml/30分)	Ccr (ml/30分)
実施例 1	EC+5% GF ₃	30	5.58±1.91	6.11±2.34
		60	8.05±1.85	8.40±2.13
		90	6.61±2.21	6.72±2.20
	EC+10% GF ₃	30	5.32±1.95	5.51±2.13
		60	9.54±3.38	9.66±3.57
		90	8.96±4.63	9.09±4.81
	EC+15% GF ₃	30	3.26±1.42	3.40±1.53
		60	5.83±2.17	6.04±2.31
		90	5.63±2.60	5.73±2.51
実施例 2	EC+5% GF ₂	30	3.26±0.70	3.37±0.82
		60	8.73±3.35	8.93±3.35
		90	8.93±4.18	9.18±4.43
	EC+10% GF ₂	30	3.90±1.86	4.83±1.37
		60	8.07±2.94	9.03±2.34
		90	8.32±2.79	8.39±2.81
	EC+15% GF ₂	30	2.68±0.76	2.79±0.77
		60	6.11±1.06	6.16±1.11
		90	5.54±1.10	5.49±1.11
比較例 1	EC+3.5%Glc	30	0.26±0.06	0.26±0.06
		60	0.86±0.29	0.93±0.33
		90	1.21±0.47	1.20±0.45
比較例 2	EC+5%Tre	30	0.73±0.48	0.80±0.53
		60	0.99±0.66	1.14±0.68
		90	0.92±0.47	1.03±0.45
	EC+10%Tre	30	1.35±0.51	1.41±0.56
		60	1.89±1.11	1.92±1.16
		90	2.16±0.80	2.07±0.70
	EC+15%Tre	30	1.38±0.70	1.47±0.67
		60	2.58±1.57	2.57±1.44
		90	2.85±1.46	2.77±1.31
	EC+20%Tre	30	0.46±0.40	0.54±0.41
		60	0.93±1.00	0.91±0.92
		90	0.78±0.61	0.80±0.60
比較例 3	EC+Raf	30	2.34±1.20	2.29±1.14
		60	4.07±2.06	3.64±1.56
		90	3.22±2.28	3.01±1.97
比較例 4	UW 液	30	3.53±1.27	3.66±1.34
		60	6.82±2.01	6.99±1.97
		90	6.68±1.73	6.84±1.86

【0031】

【発明の効果】

イヌリン型フルクタンを含有する本発明の臓器保存剤は、従来知られている臓器保存剤に比べて臓器機能の低下や組織学的構造の損傷を著しく抑制し、臓器の保存状態を改善することができる。また、本発明の臓器保存剤及び臓器保存方法は、移植臓器を取扱う医療・臨床分野のみでなく臓器等を保存する様々な分野で、臓器等の保存や灌流に広く用いることができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】 実施例1～2、比較例1～4の単離灌流腎モデルにおける持続灌流60分時の尿量を示すグラフである。

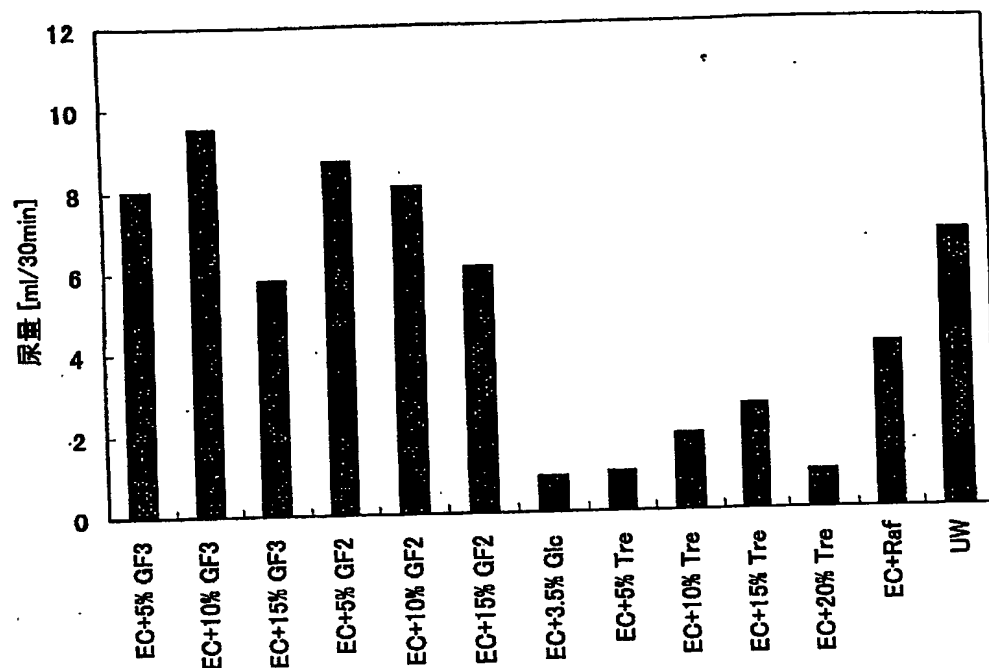
【図2】 実施例1～2、比較例1～4の単離灌流腎モデルにおける持続灌流60分時のCcrを示すグラフである。

【図3】 実施例1における臓器保存剤（EC+10%GF₃）で4℃、48時間保存後の保存腎の病理組織像の写真である。

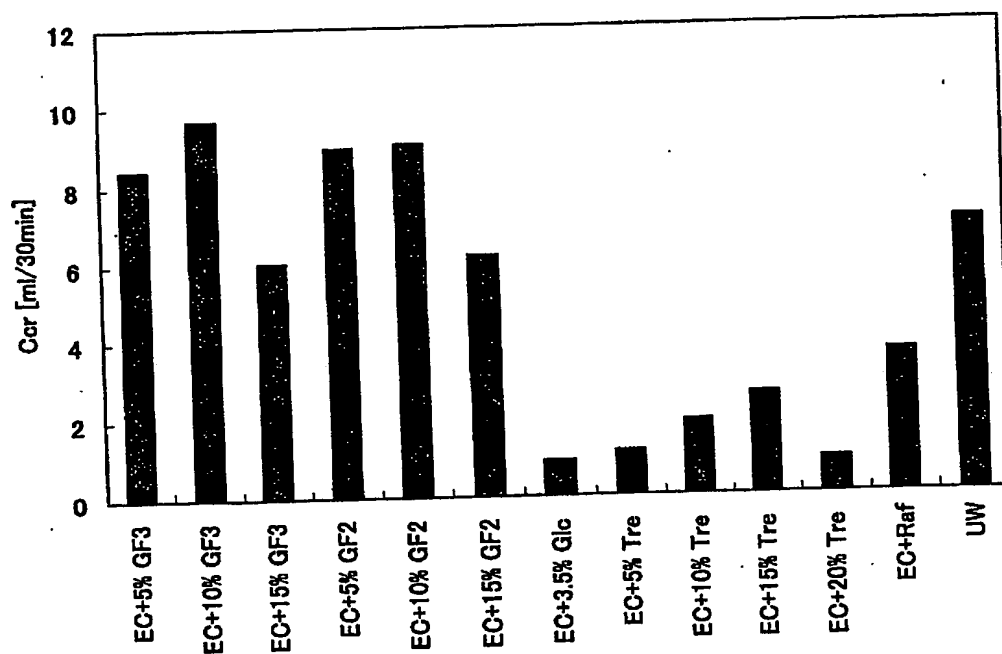
【図4】 比較例4における臓器保存剤（UW液）で4℃、48時間保存後の保存腎の病理組織像の写真である。

【書類名】 図面

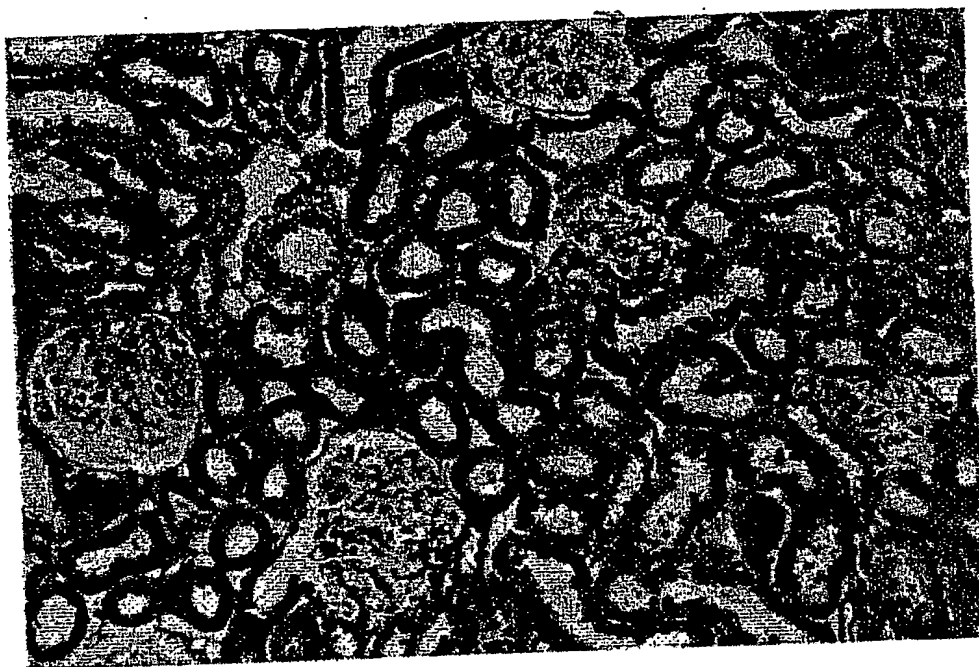
【図1】



【図2】



【図3】



【図4】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 臓器を保存するために用いる臓器保存剤であって、臓器の機能及び構造の維持作用が優れた臓器保存剤を提供する。

【解決手段】 臓器機能の低下や組織学的構造の損傷を著しく抑制し、臓器保存状態が著しく改善されるイヌリン型フルクタンを含有する臓器保存剤を提供する。

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000006091]

1. 変更年月日	1990年 8月 3日
[変更理由]	新規登録
住 所	東京都中央区京橋2丁目4番16号
氏 名	明治製菓株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.